

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als
Indikator der zentralen serotonergen Funktion –
eine pharmakologische Interventionsstudie bei gesunden
Probanden

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Idun Uhl

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Juckel
 2. Prof. Dr. R. W. Veh
 3. Prof. Dr. A. J. Fallgatter

Datum der Promotion: 11. 06. 2007

What we know is a drop. What we don't know is an ocean.
Was wir wissen, ist ein Tropfen, was wir nicht wissen, ein Ozean.

Isaac Newton

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	4
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	7
<i>1. Einführung</i>	9
<i>2. Einleitung</i>	11
2.1 Serotonin und seine Aufgaben im Gehirn	11
2.1.1 Anatomie und Physiologie des serotonergen Systems	11
2.1.2 Das gestörte 5-HT-System und die pathophysiologischen Folgen	15
2.2 Messbarkeit des Serotonins in vivo	17
2.2.1 Systemische Messmöglichkeiten	17
2.2.2 Zentrale Messmöglichkeiten	21
2.3 Antidepressiva	24
2.3.1 Arten und Wirkungsweisen verschiedener Antidepressiva	24
2.3.2 Citalopram und andere SSRIs	25
2.4 Ereigniskorrelierte Potentiale	26
2.4.1 Grundlagen	26
2.4.2 Akustisch evozierte Potentiale	27
2.4.3 Elektrogenese ereigniskorrelierter Potentiale	28
2.4.4 Dipolquellenanalyse und primärer und sekundärer akustischer Cortex30	
2.5 Die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente	32
2.5.1 Allgemeine Feststellungen	32
2.5.2 Das Augmenting-Reducing-Konzept	32
2.6 Die LAAEP und das zentrale serotonerge System	34
2.6.1 Hohe LAAEP bei geringer serotonerger Aktivität und umgekehrt	34
2.6.2 Untersuchungen am Menschen	35
2.6.3 Tierexperimentelle Untersuchungen	38
<i>3. LAAEP als Indikator der zentralen serotonergen Funktion – Fragestellung der Studie</i>	40
3.1 Nutzen der Bestimmung des zentralen serotonergen Niveaus	40
3.2 Vor- und Nachteile bisheriger Messmethoden	40
3.3 Stand der Forschungen zur LAAEP	41
3.4 Weitere erforderliche Untersuchungen	41

3.5 Sinnvolles Untersuchungsdesign	42
3.6 Klinische Relevanz	42
4. Methoden	44
4.1 Probanden.....	44
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	44
4.1.2 In die gesamte Studie eingeschlossene Probanden.....	45
4.2 Technik der EEG-Ableitungen und – aufzeichnungen.....	45
4.3 Ablauf	48
4.4 Verarbeitung der gewonnenen Daten.....	49
4.4.1 Ermittlung der N1/P2-Amplitudenwerte	49
4.4.2 Dipolquellenanalyse	50
4.4.3 Berechnung der Lautstärkeabhängigkeiten	51
4.4.4 Statistische Analyse	51
5. Ergebnisse	53
5.1 Befunde beim Versuchsablauf	53
5.1.1 Nebenwirkungen der Infusion	53
5.1.2 Beck´s Depression Inventory	55
5.2 Auswertung der AEP-Ableitungen	55
5.2.1 Skalpdataen.....	55
5.2.2 Aktivität des tangentialen Dipols.....	58
5.2.3 Aktivität des radialen Dipols.....	60
5.2.4 Auswertung der AEP unter Berücksichtigung limitierender Faktoren	62
5.2.4.1 Ausschluss der Probandinnen mit oralen Antikonzeptiva.....	62
5.2.4.2 Ausschluss der Raucher.....	64
5.2.5 Betrachtung der Absolutwerte für den Untersuchungszeitpunkt	65
6. Diskussion	67
6.1 Kurzbeschreibung der relevanten Ergebnisse.....	67
6.2 Diskussion.....	68
6.2.1 Generelle Feststellungen.....	68
6.2.2 Vergleichbare Studien	69
6.2.3 Unterschiede zwischen psychiatrisch Kranken und Gesunden	71
6.2.4 Applikationsart.....	72
6.2.5 Untersuchungszeitpunkt	73
6.2.6 Wechselwirkungen an der Synapse	75

6.2.7 Einfluss der Aufmerksamkeit auf die LAAEP	76
6.2.8 Einfluss von Habituationseffekten auf die LAAEP	77
6.2.9 Nebenwirkungen des Citalopram.....	79
6.2.10 Probanden.....	80
6.2.10.1 Geschlecht.....	80
6.2.10.2 Raucher.....	82
6.2.11 Dipolquellenanalyse	83
6.2.12 Einige Bemerkungen zum radialen Dipol.....	84
6.2.13 BDI	85
6.3 Weiterführende Fragen	86
6.4 Schlussfolgerung.....	87
<i>7. Zusammenfassung</i>	<i>89</i>
<i>8. Literaturverzeichnis</i>	<i>91</i>
<i>9. Anhänge</i>	<i>112</i>
9.1 Ablaufplan einer Untersuchungssitzung	112
9.2 Berechnung der Lautstärkeabhängigkeit aus den Amplitudensummen am Beispiel von Cz	113
9.3 Antidepressiva.....	114
<i>Danksagung</i>	<i>115</i>
<i>Lebenslauf.....</i>	<i>116</i>
<i>Erklärung</i>	<i>117</i>

Abkürzungsverzeichnis

5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-Dipropylaminotetralin
¹¹ C-McN 5652	¹¹ C-(+)-6β-(4-Methylthiophenyl)-1,2,3,5,6α,10β-hexahydropyrrolo[2,1-a]-isoquinolin
¹⁸ F-MPPF	[¹⁸ F]4-(2'-methoxyphenyl)-1-[2'-[N-(2''-pyridinyl)-p-fluorobenzamido]ethylpiperazin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AEP	Akustisch evoziertes Potential
β-CIT	2-β-Carboxymethoxy-3-β-(4-Iodophenyl)-Tropan
DASB	[¹¹ C] N,N-Dimethyl-2-(2-amino-4-cyanophenylthio)benzylamin
DAT	Dopamintransporter
DOI	2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EOG	Elektrookulogramm
EP	evoziertes Potential
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA	γ-Aminobuttersäure
GH	Growth hormone/Wachstumshormon
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
LAAEP	Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale
MAO	Monoaminoxidase
m-CPP	m-Chlorophenylpiperazin
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
SEP	Sensorisch evoziertes Potential
SERT	Serotonintransporter
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SPECT	Single-Photon-Emissionstomographie

SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VEP	Visuell evoziertes Potential
ZNS	Zentrales Nervensystem

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Juckel. Er hat mir ein faszinierendes Forschungsthema vorgeschlagen und mir alle Möglichkeiten gegeben, es unter seiner Anleitung umzusetzen. Für sein stetes Vertrauen von Anfang an, seine Unterstützung, sein Fordern und sein Fördern möchte ich ihm herzlich danken.

Bei Frau Dr. I. Gorynia bedanke ich mich für die vielen kleinen und doch nicht minder wichtigen Hilfestellungen zwischendurch, ohne die die Arbeit um vieles verkompliziert worden wäre. Auch für die zahllosen konstruktiven Diskussionen, die mir sowohl für die wissenschaftliche Arbeit als auch darüber hinaus sehr wertvoll sind, gilt ihr mein großer Dank.

Weiterhin bedanke ich mich bei PD Dr. J. Gallinat für seine Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der Dipolquellenanalyse.

Auch den Mitarbeitern des FETZ danke ich herzlich für ihren ansteckenden Enthusiasmus und ihr Engagement. Vielen Dank den Damen von der Verwaltung, vom Patientenbüro und all den anderen „unsichtbaren Helfern“.

Frau Dipl.-Math. G. Siebert und Frau Dipl.-Stat. T. Schink möchte ich danken für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung, für ihre Geduld und die unbürokratische Abwicklung aller Angelegenheiten.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, die mich stets unterstützt, alle Launen ertragen und mich nie in Frage gestellt haben, und meiner besten Freundin Henni für das nachsichtige Abfangen der zwischenzeitlichen hysterischen Anfälle mit schokoladigen Serotoninschüben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Idun Uhl, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Indikator der zentralen serotonergen Funktion – eine pharmakologische Interventionsstudie bei gesunden Probanden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift